
THÈSE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1927

PAR

GAUDERUAU Edmond-Adrien-Désiré

né le 4 Août 1903, à Avoine (Indre-&-Loire)

ETUDE
SUR LA
Vitesse de la Coagulation du Sang
chez le Chien

JURY { *Président* : M. RATHERY, professeur à la Faculté de Médecine
 { *Assesseurs* { M. ROBIN
 { M. MAIGNON } professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort

CHINON

IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU RÉPUBLICAIN

1927

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT VÉTÉRINAIRE
(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1927

PAR

GAUDERUAU Edmond-Adrien-Désiré

né le 4 Août 1903, à Avoine (Indre-&-Loire)

ETUDE
SUR LA
Vitesse de la Coagulation du Sang
chez le Chien

JURY { *Président* : M. RATHERY, professeur à la Faculté de Médecine
 { *Assesseurs* { M. ROBIN { professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
 { M. MAIGNON {

CHINON

IMPRIMERIE DE LA SOCIÉTÉ DU RÉPUBLICAIN

1927

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire des Écoles Vétérinaires, P. J. CADIOT, A. RAILLIET, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGÉS DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques.....	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale.....	MAIGNON.
Physique et Chimie médicales, toxicologie, pharmacie.....	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie.....	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique, jurisprudence.....	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure...	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique.....	MOUSSU.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique.....	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies...	PETIT.
Zootchnie et économie rurale.....	DECHAMBRE.
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale.....	{ DECHAMBRE & HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale.....	

AGRÉGÉS

MM. LESBOUYRIES - VERGE

CHEFS DE TRAVAUX

MM. DELMER.

LESBOUYRIES.

MM. MONVOISIN.

MOUSSU (R.).

M. VERGE.



La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises
dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE,

A MA MÈRE,

Témoignage d'une profonde affection et d'une vive reconnaissance pour les immenses sacrifices qu'ils se sont imposés, afin de nous permettre de poursuivre toutes nos études.

A MA SŒUR,

A MON BEAU-FRÈRE,

A MES PARENTS,

A MES AMIS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554631_0066

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RATHERY,

*Qui a bien voulu nous faire le
grand honneur d'accepter la prési-
dence de cette thèse. Hommage de
notre vive reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBIN,

*A qui nous adressons nos plus
vifs remerciements pour la bien-
veillance qu'il n'a cessé de nous
témoigner au cours de l'élaboration
de cette thèse, dont il nous a ins-
piré le sujet.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAIGNON,

*Hommage de notre profonde es-
time et de notre respectueuse grati-
tude.*

ÉTUDE
SUR LA VITESSE
DE LA
COAGULATION DU SANG
CHEZ LE CHIEN

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, en médecine humaine, les propriétés diverses du sang ont été l'objet d'études approfondies ; en particulier, des savants ont cherché de nouvelles méthodes pour la mesure de la vitesse de la coagulation du sang, mesure qui, dans les hopitaux, rend souvent de grands services.

En médecine vétérinaire, au contraire, à part les travaux de quelques auteurs, la sémiologie du sang est plutôt délaissée.

C'est pourquoi nous avons entrepris cette étude, suivant les conseils de M. le Professeur Robin ; aussi, avant d'aborder notre sujet, nous tenons vivement à le remercier pour les conseils qu'il nous a prodigués. Nous remercions également M. le Professeur Maignon de la bienveillance qu'il nous a témoignée.

Enfin, au seuil de cette nouvelle vie que sera pour nous la clientèle vétérinaire, nous nous faisons un devoir d'offrir l'hommage de notre vive reconnaissance à nos Maîtres de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort pour les précieux enseignements qu'ils nous ont prodigués pendant ces quatre dernières années.

HISTORIQUE

Depuis les temps les plus reculés, le sang a été l'objet de multiples études. Une importance capitale était attachée à ses divers caractères; et, parmi ceux-ci, l'un des principaux était la formation du caillot ou coagulation.

Hippocrate connaissait ce phénomène qu'il attribuait au refroidissement de l'organisme, lequel amènerait un arrêt du mouvement circulatoire causant la coagulation.

C'est seulement en 1707 que Ruysch détruisit cette opinion en montrant que le sang agité se coagule plus vite que celui abandonné au repos. Et, en 1771, Hewson disait que le froid empêche la formation du caillot.

On constatait alors que le sang ne se coagulait qu'à la sortie des vaisseaux, et Hewson, en 1777, montra que le sang n'est pas coagulable dans un segment de veine. De même, Brücke, en 1857, affirmait que le sang reste fluide autant qu'il est en contact avec la paroi vivante, ainsi d'ailleurs que la lymphe, les exsudats et transsudats pathologiques.

Citons encore les travaux de Denys (1842) sur la préexistence de la plasmine, et ceux de Buchanan (1845) sur le liquide d'hydrocèle.

Mais c'est seulement à partir de cette époque que furent faites de nombreuses recherches sur la coagulation. Schmidt, vers 1872, reprend les études de Denys

sur la plasmine et isole le fibrin-ferment. Vierordt (1878) mesure la vitesse de la coagulation du sang par le procédé du fil. Haycraft, en 1884, publie des études sur l'influence des morsures de sangsue sur la coagulation du sang. Cette même année, Donné découvre les globulins ou plaquettes sanguines. Freund (1886) retarde de plusieurs heures la coagulation du sang en enduisant de vaseline, huile ou graisse, les parois des vases où il le recueillait ; Lilienfeld, en 1892, fit la même observation avec de la paraffine.

Puis, ce sont surtout des recherches sur les substances qui augmentent ou diminuent la vitesse de la coagulation. Nous ne citerons que les principales :

Arthus (1890) montre la nécessité de la présence de l'ion calcium pour la coagulation. Wright (1894), qui utilise une nouvelle méthode de mesure de la vitesse de la coagulation du sang, constate son augmentation chez l'homme normal et l'hémophile par l'administration per os de sels de calcium. Hammarsten et Peckelharing (1896) considèrent l'ion calcium comme l'élément constituant du fibrin-ferment. En 1896 également, Dastre et Floresco injectent de la gélatine dans les veines, augmentant ainsi la coagulation in vitro et in vivo. Sabbatani (1900) étudie l'action suspensive du citrate de sodium.

Pendant cette époque, des savants, parmi lesquels nous citerons Ansiaux, Contejeau, Gley et Pachon, Hédon et Délezenne, Spiro, Morawitz, Nolf, recherchent l'origine des constituants de la fibrine. Hayem fait d'importantes études sur le sang, sa coagulabilité, sa rétractilité, les hémotoblastes, et trouve une nouvelle méthode de mesure de la vitesse de la coagulation. Puis, Lesourd et

Pagniez font des recherches sur le rôle des plaquettes sanguines et sur la rétraction du caillot.

En 1911-1912, Bordet et Delange étudient également le rôle des plaquettes, puis élaborent une nouvelle théorie de la coagulation calquée sur le mécanisme de la bactériolyse.

Enfin, nous ne terminerons pas cet exposé historique sans citer les noms de Weil (P. E.), d'Arloing (1901) qui étudia le temps de coagulation chez le cheval, de Gilbert et Weinberg sous la direction desquels fut publié, en 1913, un *Traité du Sang*, et aussi de Auguste Lumière dont les récentes recherches sur les substances anticoagulantes sont des plus intéressantes.

LA COAGULATION DU SANG EN GENERAL THEORIES DIVERSES

Le sang, à sa sortie des vaisseaux, se prend en masse au bout d'un temps plus ou moins long. Puis le sérum se sépare de la masse coagulée. Ensuite ont lieu la sédimentation et la rétractilité du caillot.

Le caillot est constitué par les éléments figurés du sang entourés de filaments blanchâtres, la fibrine. D'où vient cete fibrine ? Ainsi que Denys, en 1856, l'a montré, elle provient du fibrinogène, substance précipitable par le chlorure de sodium, et qui, reprise par l'eau, coagule. Mais comment ce fibrinogène est-il transformé en fibrine ? Là, nous nous heurtons à plusieurs théories sur lesquelles nous allons jeter un coup d'œil.

THÉORIE CHIMIQUE. — D'après les travaux de Denys (1842), puis de Schmidt (1872), il préexisterait dans le sang une substance particulière, la *plasmine*, laquelle se dédoublerait en *fibrine concrète* formant le caillot et en *fibrine dissoute*. Or, cette plasmine serait constituée par du *fibrinogène* et de la *paraglobuline* ou substance fibrinoplastique qui préexisteraient à l'état d'espèces distinctes et indépendantes ; lors de la coagulation, le fibrinogène se précipiterait, entraînant une partie de la paraglobuline, l'autre partie restant dissoute dans le plasma. Mais ce fibrinogène ne se précipiterait que par suite de sa combinaison avec les sels de calcium du sang ; donc la

fibrine serait un composé calcique (Arthus et Pagès). Enfin, cette transformation du fibrinogène en fibrine se ferait sous l'action du *fibrin-ferment*, d'après Schmidt et Hammarsten (1876). Ce fibrin-ferment ou thrombine, d'après Arthus, ne préexisterait pas dans le sang ; il y circulerait sous forme de pro-ferment ou thrombogène inactif.

THÉORIE DE NOLF (1904). — C'est une théorie physique. D'après Nolf, trois sortes de substances protéiques sont, avec les sels de calcium, nécessaires à la coagulation : le *fibrinogène* (le plus important), le *thrombogène* et la *thrombozyme* ; ces trois éléments sont contenus dans le plasma. La fibrine résulte de l'union, en quantités approximativement équivalentes de ces trois substances. La thrombine ou fibrin-ferment résulte de l'union, en quantités approximativement équivalentes, de thrombogène et de thrombozyme avec peu ou pas de fibrinogène. Ces trois éléments et les sels de calcium, étant contenus dans le plasma, la coagulation intra-vasculaire pourrait se produire, si ce plasma ne renfermait en même temps une substance sécrétée par le foie, l'*antithrombine* ou *antithrombosine*. Cette antithrombine permet l'équilibre des solutions colloïdales, des humeurs, donc la stabilité du sang dans les vaisseaux.

La coagulation est la rupture de cet équilibre. Pour que cette rupture ait lieu, il faut la présence d'agents thromboplastiques, c'est-à-dire favorisant la coagulation (contact avec des parois, substances insolubles finement divisées, poudres cristalloïdes, colloïdes ou ions).

La coagulation du sang se produirait donc de la façon suivante : dans le sang complet, existent les cellules blan-

ches qui fourniraient la thrombozyme ; ces cellules s'altéreraient, s'agglutineraient en amas, émettraient des bourgeons et éclateraient ; irritées par l'action des facteurs thromboplastiques, elles déverseraient leurs constituants dans le plasma qui ainsi s'enrichirait de substances coagulantes ; sa stabilité en serait diminuée, l'équilibre colloïdal serait rompu et le mouvement de coagulation se précipiterait.

THÉORIE DE BORDET ET DELANGE. — Une autre théorie, plus récente, calquée sur le mécanisme de la bactériolyse, a été soutenue par Bordet et Delange.

Dans le sang extravasé, on trouverait quatre substances :

1° Le *fibrinogène* ou *globuline* ;

2° Le *cytozyme* ou *thrombokinasé* trouvé en quantité dans les plaquettes sanguines ou hémato blastes, lequel est thermostable et rappelle l'ambocepteur d'Ehrlich, la sensibilisatrice de Bordet ; et ce dernier a cherché à démontrer que les cytozymes étaient spécifiques de l'animal qui les fournit ;

3° La *sérozyme*, *plasmozyme* ou *thrombogène*, substance thermolabile, présente dans le sang au moins au moment de la coagulation, et qui offre une assez grande analogie avec l'alexine ;

4° Enfin, les *sels calciques*.

D'après cette théorie, voici comment la coagulation se produirait : la sérozyme se sépare de la substance qui la masque, s'unit, en présence de l'ion calcium, au cytozyme fourni par les plaquettes, leucocytes ou tissus, pour former le complexe thrombine ; en présence de fibrinogène, ce complexe donne un « gel » de fibrine, le caillot

si l'on a affaire au sang total. Ainsi, le sang circulant ne renfermerait pas tout ce qui est nécessaire à sa coagulation, puisqu'il ne contient pas de cytozyme. De plus, la sérozyme, et la thrombine résultante ne pourrait elle-même n'agir que sur une quantité donnée de fibrinogène ; il n'y aurait donc pas catalyse et la thrombine ne serait pas un ferment.

FACTEURS DE LA COAGULATION

D'après les diverses théories précédemment vues, et particulièrement d'après la théorie de Nolf, nous pouvons diviser les facteurs de la coagulation en trois groupes : hépatiques, minéral, sanguin.

FACTEURS HÉPATIQUES. — Le foie joue un rôle très important dans la coagulation du sang. C'est lui qui produit le *fibrinogène*, ainsi que l'ont montré de nombreux auteurs, entre autres Nolf et Doyon; tous les agents destructeurs du foie (intoxication phosphorée, intoxication par le chloroforme) font disparaître le fibrinogène. Il en est de même pour le *thrombogène* ou sérozyme de Bordet et Delange qui est également produit par le foie.

Mais, si cet organe sécrète ces deux facteurs de la coagulation, il sécrète également un facteur anticoagulant qui lui permet de jouer un rôle régulateur des plus importants; ce facteur est l'*antithrombine* ou *antithrobosine*. Cette sécrétion est augmentée par l'injection d'antigènes (propeptones, albumines étrangères au milieu humoral) (études de De Waele et Jos. Van de Velde).

Enfin, Nolf (1908-1910) a montré que le foie déverse encore dans le plasma une substance protéique, l'*antithrombolysine*, qui est incorporée dans la fibrine et empêche son autolyse.

Ainsi donc, le foie joue un rôle primordial comme

régulateur de la coagulation du sang. Aussi, dès qu'une lésion grave l'atteint, voit-on la coagulabilité diminuer, la production de fibrine devenir nulle ou très faible, et le pouvoir antithrombotique du plasma diminuer.

FACTEUR MINÉRAL. — C'est Arthus qui, le premier, en 1890, montra que le *calcium* était nécessaire à la coagulation. Quelques années après, Wright, en 1894, constatait que l'administration per os de sels de calcium augmentait la coagulation chez l'homme normal et l'hémophile. Puis, Hammarsten et Peckelharing (1896) considéraient l'ion calcium comme un élément constituant du fibrin-ferment. Enfin, Sabbatani (1900) montrait que le citrate de sodium devait son action suspensive à sa propriété de diminuer l'ionisation des sels de calcium. Donc le calcium est nécessaire à la formation de la fibrine, mais à l'état d'ion.

Ce calcium serait à l'état inactif dissimulé dans le sang *in vivo*, et ce serait un changement de son état physique le rendant actif qui serait le premier acte de la coagulation. Ceci d'après Marcel Bloch qui donne « aux sels calciques du plasma le rôle le plus important dans le phénomène de la fluidité du sang et dans l'acte de la coagulation ». Il va même jusqu'à considérer la coagulation comme un phénomène catalytique, le catalyseur étant le calcium.

FACTEUR SANGUIN. — Enfin, un dernier facteur nécessaire à la coagulation est le *thrombozyme* de Nolf, qui est identique au cytozyme de Fuld et Spiro, et à la thrombokinasé de Morawitz. Ce facteur est fourni par les cellules blanches, les plaquettes sanguines et les leucocytes du sang.

Les *cellules blanches*, irritées par les agents thrombo-plastiques, déversent leurs constituants dans le plasma dont la stabilité est diminuée, et le mouvement de coagulation se précipite.

Les *leucocytes* déversent le thrombozyme dans le sang extravasé seulement, et non dans le sang circulant, sous l'influence d'une excitation mécanique (contact d'un vase, battage du sang) ou d'une excitation chimique (injection d'une solution de nucléo-albumine dans les veines d'un animal) ; dans ce dernier cas, il y a coagulation intravasculaire. Chez les oiseaux, seule l'action chimique se produirait, leurs leucocytes étant inaptes à recevoir une excitation mécanique.

Schmidt prétendait même que la thrombine provenait des leucocytes qui succombent en grande masse lors de la sortie du sang des veines.

Quant aux *plaquettes sanguines*, elles jouent, d'après Bordet et Delange, un rôle supérieur à celui des leucocytes dans la coagulation. Elles furent découvertes par Donné (1884) qui les appela globulins. Elles ont l'aspect de grains de blé allongés, fusiformes, ne sont ni nucléées, ni h moglobiques. Hayem, qui les désignait sous le nom d'hématoblastes, les considère, ainsi que Morawitz, comme le point de départ du réseau fibrineux qui se forme dans la coagulation sur lame du sang étalé.

C'est aux *plaquettes* que le sang des mammifères devrait sa supériorité coagulante vis-à-vis de celui des oiseaux.

Enfin, Lesourd et Pagniez pensent que la rétractilité du caillot, qui se produit dans les moments qui suivent la coagulation, leur est d e ; cependant cette action a été

discutée par certains auteurs, notamment par Achard et Aynaud.

Ces éléments figurés du sang, qui auraient un rôle si important, proviendraient, d'après Wright, des mégacaryocytes de la moëlle osseuse.

CONDITIONS DE LA COAGULATION

Maintenant que nous avons examiné rapidement les diverses théories et facteurs de la coagulation, voyons quelles sont les conditions de ce phénomène. Elles sont favorisantes ou empêchantes.

D'abord le sang ne se coagule pas à l'intérieur des vaisseaux, sauf s'il y a altération de ceux-ci (artérite, phlébite), et alors elle est localisée. Ceci est démontré par l'expérience d'Hewson (1777) : il ligaturait la jugulaire, le sang ne se coagulait pas ; s'il y introduisait une aiguille, permettant ainsi le contact du sang avec un corps étranger, il y avait coagulation. Plus ce contact est grand, plus la coagulation se produit facilement (l'état colloïdal, par exemple, favorise la coagulation).

Divers corps favorisent ou empêchent cette coagulation. Ont une action favorisante : les sels de calcium, les solutions salines, les sucres de tissus, les sécrétions leucocytaires et endothéliales. Ont une action empêchante : certains contacts (paraffine, vaseline), certains sels, les substances du type antithrombine (hirudine), du type anti-kinase (venin de cobra).

A l'état normal, il y a équilibre dans le sang circulant entre les substances favorisantes et les substances empêchantes.

VITESSE DE LA COAGULATION

La coagulation du sang se produit plus ou moins rapidement selon les circonstances. Presqu'instantanée chez les oiseaux (lorsque le sang touche les tissus voisins), elle est rapide chez le chien et relativement lente chez le cheval.

Une chaleur modérée, le battage du sang, la présence d'oxygène, les hémorragies l'accélèrent.

Au contraire, le froid, l'immobilité, les substances anticoagulantes (sels de sodium), le manque d'oxygène (asphyxie) agissent en sens inverse.

La coagulation est plus rapide après égorgement qu'après saignée en nappe. Le sang obtenu par ponction intracardiaque coagule plus vite que le sang obtenu par ponction veineuse.

Il intervient donc une foule de circonstances (pureté, état de repos ou de mouvement, température, étendue du contact avec un corps étranger...) à considérer lors de la mesure de la vitesse de la coagulation du sang.

Nous allons maintenant voir quelles sont les diverses méthodes qui ont été employées pour faire cette mesure.

DIVERSES METHODES DE MESURE DE LA VITESSE DE LA COAGULATION DU SANG

En dehors du procédé des anciens médecins qui consistait à examiner directement le sang coagulé dans le vase où il était reçu, de nombreuses autres méthodes ont été utilisées pour mesurer la vitesse de la coagulation du sang. Nous citerons les principales :

PROCÉDÉ DU CRIN OU DU CHEVEU. — Décrit par Vierordt (1878), ce procédé consiste à recueillir le sang dans un tube fin de 1 mm. de diamètre et de 5 cm. de long. Puis, il tire de temps en temps une partie d'un crin de cheval qui parcourt la longueur de ce tube capillaire plein de sang. Le crin reste blanc tant que le sang reste liquide. Il sort rougi quand la coagulation commence, redevient blanc quand elle cesse.

De Mutach modifia ce procédé en plaçant ce crin dans une cellule à rigole spéciale surmontée d'une loupe pour apprécier plus finement les changements de coloration du crin.

PROCÉDÉ DE L'HÉMOGÉLOMÈTRE DE BIFFI (1904). — Cet appareil se compose d'un fil métallique enroulé de façon à former plusieurs anses successives. Chaque anse vient prélever du sang frais d'une piqûre. Le tout est introduit dans un vase maintenu à température constante et conte-

nant de l'eau à sa partie inférieure. A intervalles fixes, on plonge dans l'eau les anses. Le sang non coagulé s'y répand en nuages. Puis, il donne des anneaux pleins qui tombent dans le fond du vase et indiquent la prise du sang commençante ; enfin, des disques perforés quand la coagulation est achevée.

PROCÉDÉ DE SCHULTZ. — On se sert d'un coagulomètre à perles d'inspiration : c'est un tube de verre mince à renflements et rétrécissements régulièrement disposés, qu'on emplit de sang et dont on brise de temps en temps une perle dans l'eau jusqu'au moment où le sang, y restant inclus, indique la coagulation achevée.

PROCÉDÉ DE WRIGHT. — Il aspire le sang dans une série de petits tubes de verre épais à pointe effilée, de 10 cm. de long sur 0 cm. 025 de diamètre, munis d'une petite poire en caoutchouc. Un trait sur le verre indique la quantité de sang, égale pour tous les tubes, à prendre par piqûre. Les tubes sont numérotés. Il note exactement l'heure de remplissage de chaque tube. Dès qu'un tube est rempli, il le place dans un récipient cylindrique protégé par plusieurs enveloppes, et dans lequel la température est maintenue à 18°5. Il attend une ou deux minutes, puis souffle le contenu des tubes sur du papier buvard. Si tout le contenu du premier tube sort liquide, il attend. Si le tube est bloqué par un coagulum, il passe au suivant, et, ainsi de suite, il arrive à un tube liquide avec un peu de fibrine, le tube suivant étant complètement liquide. Il note alors l'heure exacte et déduit le temps, en secondes, du début et de la fin de la coagulation.

PROCÉDÉ DE SABRAZÉS. — Par aspiration capillaire, il remplit à demi des tubes capillaires en verre. L'extrémité libre est ensuite fermée par effilure à la lampe. Les tubes sont immergés à demi dans un récipient où il y a de l'eau à 37°, l'extrémité fermée à la lampe en bas. Pour s'assurer de la coagulation, il casse un petit tube capillaire et fixe le moment auquel, après cassure, il reste entre les deux fragments un petit filament fibrineux. Il utilise ainsi plusieurs tubes capillaires. Il mesure le temps écoulé entre l'aspiration et le moment où le filament fibrineux est observé. Le point de départ est le moment du remplissage du tube.

TECHNIQUE DES LAMES DE MILIAN (1901). — Sur trois lames de verre, nettoyées à l'alcool-éther, il fait tomber une goutte de sang. Il note le moment exact où la goutte tombe. Il place les trois lames sous une cloche pour éviter l'évaporation. Il note, comme début de la coagulation, le moment où la goutte ne se déforme plus, lorsque la lame est tenue verticalement.

PROCÉDÉ DU TEMPS DE SAIGNEMENT DE DUKE (1912). — On fait au lobule de l'oreille, préalablement nettoyé à l'alcool-éther puis séché, une incision de 1 mm. d'étendue pour que l'hémorragie qui en résulte donne en une demi-minute une tache de 1 cm. de large. Toutes les demi-minutes, on applique un papier buvard sur la petite incision et on fixe le moment où l'hémorragie cesse.

PROCÉDÉ DE L'ÉPROUVETTE (HAYEM). — On recueille le sang dans de petits tubes (à fond plat) d'un centimètre de diamètre ; chaque tube est fermé par un bouchon de coton, et conservé à une température de 15°. La coagula-

tion est complète après quelques minutes et on peut retourner entièrement le tube dont le culot sanguin est fixé.

TECHNIQUE DU SANG CITRATÉ DE MARCEL BLOCH. — Elle consiste à rendre le sang incoagulable par l'addition d'une solution de citrate de sodium et à lui rendre son activité par l'addition de sel calcique. Elle permet d'étudier le seuil de la coagulation.

On prélève du sang dans une veine, on le reçoit dans une éprouvette fine où se trouvent 2 cmc, de la solution citratée préparée ainsi :

Citrate trisodique	1 gr.
Chlorure de sodium.....	7 gr.
Eau distillée	400 gr.

On recueille 1 cmc, pour 4 cmc. de la solution. Si la quantité de sang dépasse 1 cmc., on ajoute la proportion nécessaire de solution pour maintenir le taux de 1/5.

Puis on répartit le sang dans des tubes à hémolyse, 2/10 cmc. par tube préparé d'avance d'après les taux suivants :

Chaque tube contient :

Le 1^{er} : 4 cmc. d'une solution chlorurée sodique à 7 00/0;

Le 2^e : 3 cmc. 9 de liqueur isotonique + 0 cmc. 1 d'une solution de chlorure de calcium à 0,5 00/0;

Le 3^e : 3 cmc. 8 de liqueur isotonique + 0 cmc. 2 de la solution calcique;

Le 4^e : 3 cmc. 7 de liqueur isotonique + 0 cmc. 3 de la solution calcique,

Etc..., etc...

On maintient les tubes à une température constante de 18°-20°. On les observe 12-15 heures après. Le premier tube est limpide, avec, au fond, une lentille de globules rouges; c'est le tube où il n'y a pas chlorure de calcium, tube témoin. Certains tubes suivants présentent le même aspect. Puis, l'un présente de fins filaments fibrineux. Dans d'autres tubes qui contiennent une plus grande quantité de chlorure de calcium, le caillot est formé et emprisonne les hématies. Enfin, dans un autre tube et les suivants, le coagulum occupe toute la hauteur du tube.

La coagulation normale débute, chez l'homme, dans le tube où le rapport $\frac{\text{citrate de sodium}}{\text{chlorure de calcium}} = 2$, (c'est le seuil de la coagulation); elle est complète lorsque ce rapport est égal à 1.

CHOIX D'UNE METHODE

Les procédés de De Mutach, de Vierordt, de Biffi, Schultz, Petrone, de Brodie et Russel, s'ils sont simples, ne sont pas précis. Ils ne permettent pas d'apprécier les différences observées dans les maladies diverses qui abrègent légèrement d'une façon générale le temps de coagulation.

Les procédés de Wright et de Sabrazés sont un peu plus précis, mais sont loin d'être satisfaisants. Milian, en 1901, en entreprit la critique et remarqua, qu'après piquûre au doigt, les diverses gouttes prélevées ont un temps de coagulation très différent, et, qu'en général, les gouttes du milieu de l'hémorragie coagulent plus lentement que celles du début et beaucoup plus lentement que celles de la fin, ce qu'il attribue à l'action des sucs tissulaires de la peau. Il en conclut que cette technique grossière ne peut être employée utilement. En effet, ces procédés ne donnent, sauf pour les cas d'hémophilie, que peu de différences entre les chiffres normaux et les chiffres pathologiques. Mais le procédé des lames de Milian n'a pas, non plus, donné de différences notables et constantes dans les divers troubles de la coagulation.

C'est pourquoi nous avons choisi, comme méthode de mesure de la vitesse de la coagulation du sang, le procédé de l'éprouvette de Hayem, que nous avons contrôlé, chez

le chien normal et dans certains cas pathologiques, par le procédé de Duke ou procédé du temps de saignement.

Dans l'utilisation de cette dernière méthode, nous avons suivi exactement la technique de Duke, faisant notre incision sur le tégument de l'oreille du chien après avoir bien nettoyé celle-ci à l'alcool-éther, puis laissé sécher.

Dans le procédé de l'éprouvette, nous avons suivi la technique décrite par Hayem ; nous nous sommes particulièrement attaché à opérer à une température de 15° (la température extérieure exerçant, ainsi que nous l'avons pu constater, une influence sur le temps de coagulation). Nous nous sommes servis de tubes de verre bien nettoyés et passés à la flamme. Mais, pour obtenir plus facilement le sang en quantité suffisante, et pour éviter l'action des sucs tissulaires de la peau, nous avons fait nos prises de sang dans la veine radiale ou la veine saphène, voir même au cœur, avec une aiguille séchée et rougie à la flamme. Enfin, nous nous sommes attachés à recueillir toujours une même quantité de sang (cinq gouttes) directement dans chacun des trois tubes que nous utilisions pour chaque observation.

Des auteurs tels que Vaquez, Apert, et plus tard Marcel Bloch, reprochent à cette méthode de donner, dans les diverses maladies, des résultats imprécis, et, de plus, qui ne sont pas sûrs. Nous n'avons rien observé qui pût justifier ces critiques dans les cas pathologiques que nous avons étudiés. Chez les sujets normaux, nous n'avons trouvé que des différences variant entre une demi-minute au-dessus et une demi-minute au-dessous du temps normal moyen ; c'est pourquoi nous avons considéré comme anormal tout temps de coagulation dont la différence

avec le temps normal est au moins égale à une minute. Enfin, Marcel Bloch dit qu'une simple diminution de calibre du tube récepteur fait varier la vitesse de la coagulabilité; c'est pour cela que nous avons toujours opéré avec des tubes de même calibre, et recueilli toujours la même quantité de sang.

Nous avons ainsi choisi, pour notre étude, cette méthode qui, à notre avis, est la seule méthode pratique pour mesurer la vitesse de la coagulation du sang; la technique du sang citraté de Marcel Bloch ne permettant d'apprécier que le seuil de la coagulation, et étant trop compliquée pour être utilisée en médecine vétérinaire où il faut faire vite.

Enfin, notons que la méthode de Bloch, qui est basée sur l'action du calcium dans la coagulation, ne nous a donné aucun résultat dans des cas de cholépéritoine, d'ictère grave, le seuil de la coagulation étant constaté alors au tube 4, c'est-à-dire normal.

RÉSULTATS OBSERVÉS CHEZ LE CHIEN NORMAL

Nous avons, par le *procédé de l'éprouvette de Hayem*, en opérant dans les meilleures conditions possibles de régularité, mesuré la vitesse de la coagulation sur de nombreux chiens et chiennes normaux, vieux et jeunes. Les résultats observés sont peu variables; tous les sangs recueillis ont coagulé en des temps variant de 2 minutes $\frac{1}{2}$ à 3 minutes, la plupart cependant coagulant en 2 min. $\frac{1}{2}$. C'est donc ce dernier temps que nous considérons comme temps de coagulation normal du sang du chien à la température de 15°. Nous disons température de 15°, car celle-ci joue un très grand rôle dans la coagulation; ainsi, nous avons constaté que le sang d'un chien briard de 5 ans, en bonne santé, qui coagulait en 2 min. $\frac{1}{2}$ à 15°, ne coagulait plus qu'en 9 min. $\frac{1}{2}$ à 8°.

Les prises de sang ont été faites soit à la saphène, soit à la radiale. D'autres ont ensuite été faites, sur les mêmes animaux et sur des animaux différents, au cœur; dans tous les cas, la coagulation s'est montrée plus rapide qu'après ponction veineuse, et égale à 2 minutes.

Nous avons également voulu vérifier la constance de ces résultats en utilisant une autre méthode, le *procédé du temps de saignement de Duke*. Chez certains chiens, le sang apparaissait immédiatement et la goutte était aus-

sitôt formée. Chez d'autres, le sang n'apparaissait qu'au bout d'une demi-minute. Nous avons considéré comme temps de saignement le temps écoulé entre la formation de la goutte et la coagulation, c'est-à-dire le moment où l'hémorragie cesse ; ce temps variait entre 2 minutes et 2 minutes $\frac{1}{2}$.

Cette différence de une demi-minute à une minute observée avec la méthode de Hayem tient à l'influence des lèvres de la plaie sur la coagulabilité du sang, influence qui n'existe pas dans la coagulation in vitro du procédé des éprouvettes.

QUELQUES MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DE CES RÉSULTATS

Afin de vérifier si le choix de ces méthodes permettait leur utilisation dans certaines maladies qui influent sur la coagulation du sang, nous avons expérimenté sur des animaux malades.

A. — Hémorragies

Voici les résultats obtenus sur deux chiens auxquels nous avons pratiqué une saignée de 500 grammes chacun.

Chien n°1. — Temps de coagulation avant la saignée : 3 minutes.

Saignée de 500 grammes

Temps de coagulation : 1 heure après.... 4 minutes.

2	—		3 min.
3	—		1 min. $\frac{1}{2}$
6	—		2 min.
12	—		2 min. $\frac{1}{2}$
24	—		3 min.

Chien n° 2. — Temps de coagulation avant la saignée :
2 minutes $\frac{1}{2}$.

Saignée de 500 grammes

Temps de coagulation : 1 heure après....	3 minutes.
2 —	1 min. $\frac{1}{2}$
3 —	1 min.
6 —	1 min.
12 —	1 min. $\frac{1}{2}$
24 —	2 min. $\frac{1}{2}$

Ainsi, après une saignée, il y a hypercoagulabilité.

Cette hypercoagulabilité, après des saignées en série, se maintient pendant plusieurs jours, ainsi que l'a démontré Arloing chez le cheval. Et cette propriété ainsi acquise a été utilisée en médecine humaine pour la lutte contre les hémorragies par l'emploi du sérum de cheval saigné en série.

B. — Anémie

Nous avons observé plusieurs chiens atteints d'anémie avancée, dûe à du parasitisme intestinal. Dans ces différents cas, les temps de coagulation étaient de 4 et 5 minutes, les temps de saignement de 3 min. $\frac{1}{2}$ à 4 minutes.

Chez un de ces chiens, guéri ensuite de son affection parasitaire et redevenu en bon état, nous avons constaté un temps de coagulation de 2 min. $\frac{1}{2}$.

C. — Affections du foie

1° INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Chien louvet, 13 mois. — Depuis quelques jours, il présente une tristesse subite et une constipation opiniâtre. Il entre aux hôpitaux le 22 février.

Le 23, il a une allure abrutie, la tête basse, le rein voussé; la respiration et le cœur paraissent normaux; la température est de 38°2; il y a de nombreux pigments biliaires dans l'urine; les excréments sont grisâtres.

Le 24, même aspect général. Température : 38°. Le temps de saignement est raccourci : 1 minute. Le temps de coagulation en tube est de 1 min. $\frac{1}{2}$. Le seuil de la coagulation, recherché par la méthode de Bloch, est trouvé au 4° tube; il est donc normal.

Le 25, l'animal mort dans la nuit est autopsié. Voici les constatations faites à l'autopsie : hémorragie en nappe, coagulée, entre les deux feuillets médiastinaux antérieurs. Pétéchies sur le péricarde viscéral, à la base du ventricule droit et sur l'oreillette droite. Poumons légèrement congestionnés. Intestin dilaté dans la moitié antérieure du grêle où une bille d'acier de 130 grammes est trouvée; adhérences au niveau de l'obstruction ;matières noirâtres dans le colon. Foie irrégulièrement friable, finement granuleux, rouge noirâtre; trame scléreuse diffuse assez accusée en certains points. Vésicule biliaire dilatée, pleine de bile brun-verdâtre, voies biliaires perméables.

Il y avait insuffisance chronique qui s'est transformée en insuffisance hépatique aiguë grave.

2° RÉTENTION BILIAIRE SANS ICTÈRE.

HÉPATITE AIGUE LÉGÈRE

Berger allemand, 5 ans. — Lors de son entrée aux hôpitaux, il présente les symptômes suivants : appétit normal; respiration normale; pouls lent : 82; température : 39°. A la palpation, foie volumineux débordant l'hypocondre droit. A l'auscultation du cœur, souffle systoli-

que à gauche. Réaction de Gmelin positive. Temps de coagulation en tubes : 2 minutes. Traitement : 10 centigrammes de calomel par jour.

4 jours après, l'animal en bon état quitte les hôpitaux.

3° ICTÈRE

Observation I. — Berger allemand, louvet, 2 ans.

Depuis 5-6 jours, il refuse ses aliments ; vomissements fréquents, mauvaise odeur de la bouche ; quelques filets sanguinolents dans les selles.

Le 9 juin 1926, il est présenté à la consultation de l'Ecole d'Alfort. Sa température est de 37°5. La conjonctive est congestionnée avec une teinte ictérique. Le diagnostic d'ictère est posé.

L'animal entre aux hôpitaux ce même jour.

10 juin. — Quelques filets de sang sont constatés dans les excréments. L'analyse d'urine révèle la présence de sels biliaires, de bilirubine et d'albumine. Température : 37°4. Temps de coagulation : 5 minutes.

11 juin. — Température : 37°1 le matin, 37°3 le soir ; du sang en nature est remarqué sur le thermomètre. Temps de saignement : 4 minutes. Temps de coagulation en tubes flambés : 5 min. $\frac{1}{2}$. Seuil de la coagulation (méthode de Bloch) : tube n° 4, donc normal.

12 juin. — *Autopsie* : ictère intense ; sang noir, diffluent, incoagulé ; les muscles abdominaux paraissent hémorragiques ; pétéchies sur l'épiploon. Foie hypertrophié avec dégénérescence jaune aiguë et quelques zones hémorragiques ; bile brun foncé, assez visqueuse. Quelques pétéchies sur la rate et le pancréas, avec traces de cytotéatonécrose. Reins ictériques ; un peu d'œdème

périrénal. Pétéchies à la face interne de la vessie. Pétéchies dans le médiastin, sur le péricarde viscéral et pariétal, sous l'endocarde. Traînées congestives dans l'estomac, le duodénum, le rectum.

Observation II. — Setter, noir et feu, 2 ans $\frac{1}{2}$. Chienne.

A eu des petits un mois et demi avant ; perte d'appétit aussitôt ; plaintes. 15 jours après, assouplissement continu ; elle vomit son lait, son bouillon, sa viande... Elle présente une réaction de Hay positive. Ses excréments sont bien colorés. Temps de coagulation en tubes : 3 min. $\frac{1}{2}$.

Elle est traitée par des antivomitifs et du calomel. Elle n'est pas revenue à la consultation.

Observation III. — Chien berger allemand, 3 ans.

Diarrhée grise ; depuis 3 jours, inappétence ; chutes sur l'arrière-main, il y a un mois ; depuis amaigrissement. Température : 38°6. Coloration ictérique des muqueuses.

Le lendemain : température : 37°9 ; 120 pulsations et 11 mouvements respiratoires à la minute. Ictère beaucoup plus franc que la veille. Jetage muco-purulent. Conjonctivite. Tuméfaction des articulations chondro-costales. Temps de coagulation : 7 min. $\frac{1}{2}$.

Le surlendemain, l'animal mort est autopsié : signes de gastro-entérite ; intestin grêle congestionné dans ses portions moyenne et terminale, épaissi, infiltré dans ses portions pylorique et duodénale. Foie friable, avec dégénérescence jaune aiguë, en larges traînées.

Observation IV. — Chien fox-terrier, 3 ans.

Depuis 2 jours, muqueuses ictériques, inappétence.

Le 5 Mars 1926. Entrée aux hôpitaux. Dyspnée, mem-

bres contractés, faiblesse extrême. Injection de 50 cmc. de sérum physiologique caféiné. Temps de coagulation en tubes : 4 min. $\frac{1}{2}$.

Mort dans l'après-midi. A l'autopsie, on constate une teinte ictérique généralisée de tous les tissus.

Observation V. — Chien berger allemand, 4 mois.

Cet animal est malade depuis 8-10 jours, il présente une inappétence totale, vomit tout ce qui lui est présenté.

Amené à la consultation, il présente les symptômes suivants : ictère franc caractérisé ; respiration lente, peu marquée, pouls lent, température basse ($37^{\circ}3$) ; hébétude. Temps de coagulation en tubes : 3 min. $\frac{1}{2}$.

L'animal meurt dans la nuit.

Autopsie : Ictère généralisé, franc, intense. Foie friable, énorme (près de la moitié de l'abdomen), avec quelques travées de dégénérescence ; capsule de Glisson facilement détachable. Vésicule biliaire ratatinée, vide, contenant seulement une douzaine d'ascarides et un peu de mucus lactescent ; traces de duodénite en amont de l'empoule de Vater. Rein cuit, ictérique.

Ainsi nous notons dans l'ictère des retards d'au moins une minute sur le temps de coagulation normal. Et cette grande influence est compréhensible, étant donné le rôle extrêmement important du foie dans la production de substances coagulantes et anticoagulantes ; un trouble de ces fonctions amènera donc facilement un trouble de la coagulation.

4° CHOLÉPÉRITOINE

Nous n'avons pu recueillir qu'une seule observation : Chien berger allemand, 12 mois environ. Chien asthé-

nique avec cholépéritoine, d'origine traumatique, un peu d'appétit; urine bilieuse.

Temps de saignement : 3 minutes.

Temps de coagulation en tubes : 3 min. $\frac{1}{2}$.

Seuil de coagulation (méthode de Bloch : tube n° 4, donc normal).

D. — Ascite tuberculeuse

Une seule observation a été faite :

Chien beauceron, 4 ans. La moitié inférieure de l'abdomen est distendue transversalement. Constipation opiniâtre. Matité horizontale à la percussion de l'abdomen. Sensation de flot à la succussion. Discordance respiratoire. Faciès émacié. Température normale. Réaction nettement positive à la tuberculine. Temps de coagulation en tubes : 5 minutes.

E. — Pleurésie et ascite tuberculeuse

Là également nous n'avons recueilli qu'une observation.

Chien briard, 2 ans. Présenté à la consultation le 6 janvier 1926, on constate les symptômes suivants : amaigrissement; toux depuis plusieurs semaines; augmentation du volume de l'abdomen depuis quelques jours. Faciès tuberculeux, dyspnée et discordance évidentes. Température : 38°9. Matité horizontale à droite de la cavité thoracique, pleurésie; de même, à gauche, en région antérieure. Disparition presque complète des bruits du cœur à l'auscultation, pouls imperceptible : péricardite. Epanchement abondant dans la cavité péritonéale. 48 mouvements respiratoires à la minute. Temps de coagu-

lation en tubes : 5 min. $\frac{1}{2}$. Ce même jour, le chien entre aux hôpitaux.

12 janvier. — On fait une thoracentèse exploratrice et une paracentèse de l'abdomen et du péricarde. Le liquide pleurétique est sérofibrineux, jaune pâle. L'épanchement péricardique est sérofibrineux, jaune citron. Une nouvelle prise de sang révèle un temps de coagulation en tubes de 5 min. $\frac{1}{2}$; le temps de saignement est de 6 minutes.

15 janvier. — L'animal tuberculiné réagit positivement ; il présente également une réaction générale caractérisée par l'accélération des grandes fonctions. Ce chien meurt le soir même.

A l'autopsie, on fait les constatations suivantes : cachexie ; lésions discrètes de péritonite. Lésions intestinales d'entérite hypertrophiante. Exsudat pleurétique très abondant. Poumons atelectasiés. Plèvres pariétales épaissies, parsemées de néo-formations tuberculeuses, ainsi que le médiastin. Péricarde épaissi. Cœur petit, décoloré, à apparence villeuse. Ganglions hypertrophiés.

F. — Hyperthyroïdie expérimentale

Pour ce paragraphe, nous renvoyons à celui qui a trait aux injections d'extraits d'organes.

G. — Purpura hémorragique

Raymond Moussu, dans le Recueil de Médecine Vétérinaire, cite le cas de trois malades :

1° Chienne berger allemand, 6 mois, présentant une teinte subictérique de la peau, une diarrhée hémorragique, une urine jaune rougeâtre, des muqueuses injectées,

des taches hémorragiques sur la peau et une température de 39°. Pas de coagulation à la 24^e heure.

2° Chien fox-terrier, 7 ans. Caillots sanguins avec excréments normaux. Température : 37°7. Pas de taches hémorragiques sur la peau. Pétéchies nombreuses sur la conjonctive, la sclérotique, la muqueuse buccale. Coagulation après 2 heures.

3° Chienne Groenendael, 4 ans. Muqueuses rouge foncé. Température : 38°9. Taches hémorragiques sur la peau. Vomissements de sang très abondants. Coagulation après 7 heures.

Nous-mêmes avons fait l'observation suivante :

Chien Epagneul, 2 ans. Depuis plusieurs jours, inappétence totale. Jetage sanguinolent. Urine rouge. Fécès hémorragiques. Il entre aux hôpitaux le 28 mai 1926 : toutes les muqueuses et la peau sont couvertes de pétéchies et de taches hémorragiques ; épistaxis incoercible, avec hémorragies buccales multiples ; donc purpura hémorragique. Léger subictère. Température : 37°4. Le foie paraît bosselé sous l'hypocondre droit. L'urine présente une réaction de Hay légèrement positive ; elle contient de la bilirubine et de l'albumine en grande quantité, ainsi que de l'hémoglobine. Le temps de coagulation en tubes est supérieur à 2 heures ; le temps de saignement est de plus de 1 heure $\frac{1}{2}$.

Les jours suivants, l'ictère et l'hypothermie s'aggravent ; l'animal est dans un état semi-comateux. Il meurt le 31.

A l'autopsie, on constate des pétéchies sur toutes les muqueuses, des hémorragie périrénales, vésicales, stomacales, intestinales, des pétéchies sur les poumons et le

cœur ; le foie est énorme, boursoufflé, friable, dégénéré, avec des zones de couleurs différentes.

Dans ces cas de purpura hémorragique, il y a trouble de l'organisme, mais surtout, dans les cas graves, troubles hépatiques ; et c'est ce qui nous explique les retards formidables constatés chez le sujet observé par M. R. Moussu et chez notre malade.

La lenteur extrême des vitesses signalées par R. Moussu tient à ce qu'il n'a pas employé la méthode de l'éprouvette.

H. — Maladie du jeune âge

1° FORME NERVEUSE

Chien Beauceron, 3 mois, atteint de chorée. Contractions cloniques des antérieurs. Puis contractions des postérieurs quelques jours après, avec paralysie envahissante progressive ; l'animal ne peut marcher. Ensuite, il présente de l'inappétence et une paralysie complète. L'animal meurt en 5 jours, malgré le traitement à la strychnine et par cautérisation sur la région dorso-lombaire. Le temps de coagulation, noté lors de l'entrée de l'animal aux hôpitaux, est de 2 minutes $\frac{1}{2}$; puis de 2 minutes la veille de sa mort ; ce temps est de 1 minute $\frac{1}{4}$ après une ponction intra-ardique. Ceci indique donc une hypercoagulabilité, mais nous ne pouvons nous baser sur une seule observation.

2° FORME PULMONAIRE

Observation I. — Chien berger allemand, 9 mois. Présenté à la consultation le 10 avril 1926, est malade depuis quelques jours ; inappétence complète, toux légère, je-

tage abondant obstruant les narines. Température : 40°2. 35 mouvements respiratoires par minute, 138 pulsations. Râles muqueux de chaque côté de la poitrine. Le diagnostic de broncho-pneumonie est posé. L'animal entre aux hôpitaux.

Le 11 avril. — Injection intraveineuse à la radiale de 20 cmc. de di-uroformine iodo-benzométhylée. Température : 40°2. Temps de coagulation : 4 minutes $\frac{1}{2}$.

Le 12 avril. — Même traitement, plus un sinapisme et des fumigations.

Le 13 avril. — Même traitement. 30 mouvements respiratoires et 120 pulsations par minute. Température : 39°5. Temps de coagulation : 4 minutes $\frac{1}{2}$.

Le 14 avril. — Même traitement. L'animal est plus gai, l'appétit est revenu. Température : 39°2.

Le 15 avri. — Même traitement. Le jetage a diminué. 25 mouvements respiratoires et 113 pulsations par minute. Température : 38°8. Temps de coagulation : 4 minutes.

Les jours suivants, l'amélioration se poursuit ; le 19, la température est redevenue normale, le temps de coagulation est de 3 minutes. L'animal part guéri le 21 avril.

Observation II. — Chien Beauceron, 10 mois.

Le 7 mai 1926. — L'animal est présenté à la consultation : inappétence depuis plusieurs jours, yeux pleureurs et atteints de conjonctivite ; jetage muco-purulent. Il a été fait une application de teinture d'iode sur la gorge par le propriétaire. Température : 40°2. Un abcès de fixation est fait, et l'animal entre aux hôpitaux.

Le 8 mai. — Température : 40°1.

Le 10 mai. — Température : 40°3. 17 mouvements res-

piratoires et 108 pulsations par minute. Temps de coagulation : 4 minutes.

Injection intraveineuse de 20 cmc. de di-uroformine iodo-benzométhylée. L'animal ne prend bien que les quelques morceaux de viande qui lui sont présentés; il refuse sa pâtée.

Le 11 mai. — Température : 40°4. Même traitement. L'animal toujours triste, marche difficilement. Temps de coagulation : 4 minutes.

Le 13 mai. — Même traitement. Température : 39°4. L'animal est gai; le jetage a presque complètement disparu; l'appétit est revenu. Temps de coagulation : 3 minutes $\frac{1}{2}$.

Les jours suivants, l'amélioration se poursuit, le jetage a disparu, la température est normale. Le 16, le temps de coagulation est de 3 minutes.

L'animal quitte les hôpitaux le 18 mai.

Il y a donc, dans la forme pulmonaire de la maladie du jeune âge, retard à la coagulation, ce qui coïncide, dans une certaine mesure, avec les résultats observés par divers auteurs, entre autres Roger qui constatait une énorme diminution de la coagulabilité après extirpation des poumons d'une grenouille.

I. — Gestation

Nous avons obtenu, chez des chiennes en état de gestation, des résultats très variables et des différences insuffisamment appréciables. Cependant, chez quelques-unes (3 sur 7 observations), nous avons observé une légère augmentation de la coagulabilité (temps de coagulation en tubes : 2 minutes chez 2 chiennes, 1 minute $\frac{1}{2}$ chez une

autre) ; mais, vu les autres résultats obtenus, nous n'y attachons aucune valeur.

Dans ces diverses observations cliniques, nous avons pu suivre pas à pas la marche de la maladie, et constater que cette marche coïncide avec une variation du temps de coagulation, variation allant en diminuant lorsque la santé de l'animal s'améliore, en augmentant lorsqu'une aggravation se produit. Ce parallélisme entre la vitesse de la coagulation du sang et l'évolution de la maladie se constate surtout dans les cas d'anémie, de forme pulmonaire de la maladie du jeune âge, de purpura hémorragique, et surtout dans les affections diverses du foie, grand organe régulateur de la coagulation.

Nous en concluons donc qu'il est permis, par le moyen des méthodes que nous avons choisies pour la mesure de la vitesse de la coagulation du sang, de suivre le cours de certaines maladies et d'en établir ainsi le pronostic.

INFLUENCE DES AGENTS THÉRAPEUTIQUES SUR LA VITESSE DE LA COAGULATION

A. — Leur mode d'action en général

Ces agents sont coagulants ou anticoagulants.

Parmi les substances favorisant la coagulation, nous citerons : les sels de calcium — la plupart des solutions salines — les sucres de tissus (expériences de Buchanan, Woolridge, Fuld et Spiro, Morawitz, Delezenne) — la gélatine (Dastre et Floresco) — les sérums (sérum gélatiné-sérum de cheval).

Ces substances favorisent la précipitation des trois facteurs (fibrinogène, thrombogène, thrombozyme) en fibrine. Leur action est régie par la loi de Gibbs : « les liquides coagulables forment des lames dont la teneur est enrichie en ceux d'entre les colloïdes qui ont le plus tendance à s'insolubiliser ».

Parmi les agents empêchant ou retardant la coagulation, nous avons : certains contacts (paraffine) — certains sels (sels de zinc) — la peptone — les extraits de certains organes (thyroïde, foie et intestin du chien) — les arsénobenzènes (novarsénobenzol, sulfarsénol). Ces substances suppriment un élément favorable (agents décalcifiants), accaparent un ou plusieurs constituants de la fibrine, ou bien forment avec le thrombozyme et le throm-

bogène une union d'où le fibrinogène est exclu, ou encore stabilisent le milieu colloïdal. D'après Dastre et Floresco, les liquides anticoagulants agissent en rompant l'équilibre salin des liquides coagulables.

Ces substances n'auraient la plénitude de leur pouvoir anticoagulant que sur le chien. Elles agiraient en sollicitant l'activité du foie et la sécrétion d'une substance anticoagulante, produit secondaire (qui ne préexisterait jamais dans la circulation).

B. — Action particulière de certaines substances favorisantes et empêchantes

1. — Substances coagulantes

CHLORURE DE CALCIUM. — Le calcium étant un des facteurs principaux de la coagulation, il nous a paru intéressant d'expérimenter l'action du chlorure de calcium sur des chiens normaux et sur des chiens malades.

Sur des chiens normaux, nous avons observé une diminution d'une demi-minute à une minute du temps de coagulation en tubes.

Mais cette action est beaucoup plus marquée sur les malades où nous avons trouvé des diminutions beaucoup plus grandes. En particulier, nous signalerons le cas d'un chien épagneul de 2 ans, atteint de purpura hémorragique grave et dont le sang coagulait en plus de 2 heures ; une injection intraveineuse d'une solution de chlorure de calcium lui fut faite ; 2 heures après, le temps de coagulation était réduit à 11 minutes $\frac{1}{2}$. Le lendemain, une autre injection lui fut faite : le sang, qui coagulait alors en

18 minutes, ne coagulait plus, 2 heures après, qu'en 9 minutes $\frac{1}{2}$. L'animal est mort dans la nuit suivante.

Nous avons ainsi pu constater l'action coagulante du chlorure de calcium, et, par suite, son indication dans le traitement d'une maladie telle que le purpura hémorragique.

CITRATE DE SODIUM. — Le citrate de sodium empêche la coagulation in vitro. Rosenthal et G. Baehr prétendent, dans un article des « *Archives of International Medicine (Chicago)* », qu'il accélère la coagulation in vivo. C'est aussi l'avis de Aug. Lumière et H. Couturier.

Voici ce que nous avons obtenu sur trois chiens :

	Chien I	Chien II	Chien III
Temps de coagulation.			
Avant l'injection.....	2 min. 1/2	3 min.	2 min. 1/2
Injection de 10 cmc. d'une solution de citrate de sodium à 1 %.			
1/2 heure après	1 min.	1 min.	1 min. 1/2
1 —	1 min.	1 min. 1/2	1 min. 1/2
3 —	2 min. 1/2	2 min. 1/2	2 min.
6 —	2 min. 1/2	3 min.	2 min. 1/2

Les injections ont été faites très lentement.

L'action favorisante s'est donc manifestée surtout pendant la première heure qui a suivi l'injection ; cette action a disparu assez vite, puisqu'à la 6^e heure, les temps de coagulation étaient redevenus normaux.

D'après Rosenthal et Baehr, cette accélération de la vitesse de la coagulation serait rattachée à l'action du citrate sur les plaquettes sanguines qui seraient altérées et retirées ensuite de la circulation par la rate ou d'autres organes où elles seraient détruites, leur substance throm-

boplastique (cytozyme) étant graduellement mise en liberté dans la circulation.

SÉRUM DE CHEVAL. — Nous connaissons l'action du sérum gélatiné.

Carnot, dans un rapport au *XIII^e Congrès de Médecine, octobre 1912*, conseillait déjà le sérum animal en applications directes ou par ingestion pour arrêter les pertes de sang. Mais c'est surtout P. E. Weil qui préconisa son introduction dans l'organisme pour remédier à l'insuffisance des ferments du sang.

Nous avons utilisé, pour nos expérimentations, l'hémostyl, sérum de cheval saigné en série. Voici les résultats obtenus sur deux chiens :

	Chien I	Chien II
Temps de coagulation en tubes.... Avant l'injection	2 min. 1/2	3 min.
Injection intraveineuse de 10 cmc. d'hémostyl.		
1/2 heure après.....	2 min. 1/2	2 min. 1/2
1 —	2 min.	2 min. 1/2
3 —	1 min. 1/2	1 min. 1/2
6 —	1 min. 1/2	2 min.
24 —	2 min.	2 min. 1/2
48 —	2 min. 1/2	3 min.

Sur un chien beauceron de 1 an, anémique, nous avons obtenu les résultats suivants :

Temps de coagulation en tubes... Avant l'injection... 4 min.	
Injection intraveineuse de 10 cmc. d'hémostyl.	
1/2 heure après.....	2 min. 1/2
1 —	2 min.
3 —	2 min. 1/2
6 —	2 min.
24 —	2 min. 1/2
48 —	4 min.

Nous remarquons donc que ce sérum de cheval a une

action assez rapide et prolongée, principalement dans ce dernier cas d'un chien anémique qui présente un retard à la coagulation. Mais cette action, toutefois n'est que passagère, puisque 48 heures après, il n'en persiste aucune trace. D'où la nécessité de répéter les injections jusqu'à guérison du sujet.

2. — *Substances anticoagulantes*

PEPTONE. — Schmidt-Mulhein, Albertoni, ont fait avec la peptone des expériences sur le chien.

Fano considérait son action anticoagulante comme très rapide (coagulation en 30 secondes).

D'après ces mêmes auteurs, une première injection conférerait une immunité temporaire contre l'influence d'une deuxième injection.

Nous avons injecté de la peptone à la dose de 20 centigrammes en solution à 10 % dans du sérum physiologique, chez deux chiens. Aucune action n'a été observée avant 20 minutes chez l'un, 30 chez l'autre. Le temps de coagulation passait alors de 3 minutes à 4 heures chez l'un, 2 heures $\frac{1}{2}$ chez l'autre. A la 6^e heure après l'injection, ces temps étaient respectivement de 1 heure $\frac{1}{4}$ et 50 minutes. A la 12^e heure, ils étaient redevenus normaux. Peut-être une dose supérieure eût-elle rendu le sang incoagulable pendant un certain temps ou tout au moins, eût-elle agi plus longuement.

Mais quel est le mode d'action de la peptone? De l'avis de nombreux auteurs, elle agit sur le foie, y produisant une réaction qui aboutit à la production d'une substance anticoagulante (Fano).

Contejean sépare le foie de la circulation, la peptone n'agit plus. Le même résultat est obtenu par Gley et Pachon, et par Délezenne en extirpant le foie. Délezenne fit l'expérience suivante : il pratique une circulation artificielle de peptone dans le foie détaché du corps ; à la sortie de la glande, il obtient une liqueur capable d'empêcher ou retarder la coagulation in vitro.

La peptone agit donc sur la coagulation par l'intermédiaire du foie.

EXTRAITS D'ORGANES. — Nous avons utilisé l'extrait de glande thyroïde.

D'après Kocher, Kottmann, Lidsky, la coagulation est accélérée dans le myxœdème, et retardée dans la maladie de Basedow, maladie dans laquelle, d'après Starlinger, il y aurait diminution du fibrinogène.

Nous avons fait les observations suivantes sur deux chiens chez lesquels de l'hyperthyroïdie expérimentale était produite.

Observation I. — Chien beauceron, 4 ans.

Il lui a été injecté 11 grammes de thyroïdine « standard » en 11 jours.

A ce moment, perte de poids de 7 gr. par kilo et par jour. Glycémie : 1,40. Augmentation légère du pouls (116-118). Tachycardie.

Temps de coagulation en tubes : 5 minutes.

Temps de saignement : 4 minutes $\frac{1}{2}$.

15 jours après, le poids continue à diminuer. 490 mmg. d'azote par litre. Glycémie : 1.36. Ralentissement de 18 pulsations par minute lors de la compression bioculaire.

Temps de coagulation en tubes : 2 minutes $\frac{1}{2}$.

Au bout de 3 semaines, pouls normal, temps de coagulation : 3 minutes.

Observation II. — Chien briard, 6 ans.

Il lui a été injecté 24 gr. de thyroïdine du 13 au 24 février 1926.

Le 23 février. — Poids : 15 kgs 300 qui tombe à 14 kgs 810 cinq jours après, à 13 kgs 800 dix jours après. Il y a rétention urinaire. La densité de l'urine est 1035 au lieu de 1010 (densité antérieure aux injections). 360 mmg. d'azote par litre.

Temps de coagulation en tubes : 4 minutes $\frac{1}{2}$.

Le 27. — 720 mmg. d'azote par litre.

Le 1^{er} mars. — Temps de coagulation : 1 minute $\frac{1}{2}$.

Le 4 mars. — Accélération du pouls (100-106 pulsations). Tachycardie, dyspnée. Temps de coagulation : 2 minutes $\frac{1}{2}$.

Le 10 mars. — Une abondante entérite apparaît ; les excréments sont brunâtres, fétides. Le lendemain et les jours suivants, diarrhée hémorragique. Temps de coagulation : 5 minutes $\frac{1}{2}$.

Le 15 mars. — L'animal est guéri après traitement au tanoforme et au sous-nitrate de bismuth. Temps de coagulation : 3 minutes.

Ainsi l'extrait thyroïdien a une action retardatrice nettement marquée sur la coagulation. Mais cette action n'est que passagère, comme l'état d'hyperthyroïdie d'ailleurs. Ce qui est curieux, dans ces observations, c'est qu'au bout de 10-15 jours, le temps de coagulation est nettement diminué ; peut-être se produit-il alors un état d'hypothyroïdie avant le retour à l'état normal ?

ARSÉNOBENZÈNES. — Ch. Flandin et A. Tzanck ont

montré que l'injection intra-veineuse d'une dose thérapeutique d'un arsénobenzène amène un retard à la coagulation qui persiste pendant 1 heure en moyenne, et dans certains cas pendant plus de 24 heures, le retour à la normale se faisant progressivement.

Ils attribuent ce retard à l'action toxique de ces substances sur les éléments producteurs de thrombine ou à une certaine action inhibitrice exercée par eux sur cette même thrombine.

Nous n'avons pas expérimenté sur des animaux avec les arsénobenzènes, mais nous citerons les résultats obtenus par Canat avec les injections intra-veineuses de *sulfarsénol*. Il mesurait la vitesse de la coagulation par le procédé des lames.

Avec le cuivre-sulfarsénol, il observait un retard allant jusqu'à 35 minutes, dont le maximum évoluait autour de la première heure après l'injection pour redevenir nul au bout de 24 heures.

Avec le zinc-sulfarsénol, il obtenait un retard de 16 minutes à la première heure après l'injection ; le retour à la normale était effectué 24 heures après.

D'où l'action anti-coagulante nettement marquée du sulfarsénol et de ses composés avec le cuivre et le zinc, et la possibilité, comme le dit Canat, de leur utilisation en thérapeutique dans les diverses manipulations du sang.

SELS DE ZINC. — Aug. Lumière et H. Couturier considèrent les sels de zinc comme anticoagulants *in vivo* et *in vitro*. Voici une de leurs expériences : ils injectent 35 centigrammes de *sulfate de zinc* en solution à 1 % dans la circulation d'un chien de 14 kgs sans accident mortel ; une

demi-heure plus tard, ils font une petite incision à l'oreille pour recueillir le sang : celui-ci coule abondamment et l'hémorragie persiste pendant plus de 2 heures avant qu'on ne puisse l'arrêter par compression.

Lumière cite également comme anticoagulants : les mucate, aconitate et sulfosalicylate de sodium.

Ainsi les agents thérapeutiques, employés pour corriger les vices de la coagulation du sang et dont l'action en clinique ne peut être niée, ont une influence certaine sur le temps de coagulation du sang. C'est pourquoi la mesure de la vitesse de la coagulation peut permettre de suivre les résultats obtenus avec ces médicaments dans leur utilisation au cours des diverses maladies qui portent atteinte à l'équilibre sanguin normal.

CONCLUSIONS

Que peut-on conclure de cette étude ?

D'abord, nous avons choisi, parmi les méthodes diverses de mesure de la vitesse de la coagulation du sang, les deux méthodes (et principalement le procédé des éprouvettes) qui nous paraissent devoir donner les résultats les plus précis, et qui sont en même temps très simples. Elles nous ont permis d'établir le temps de coagulation normal chez le chien et le temps de saignement normal chez le même animal.

Ensuite, notre étude des modifications pathologiques de ces résultats nous montre que, si les écarts rencontrés ne sont pas toujours considérables, ils n'en sont pas moins très appréciables (maladies de foie, anémie, purpura hémorragique, etc...); et la connaissance de la vitesse de la coagulation du sang, si elle présente un intérêt moindre au point de vue diagnostic (celui-ci étant posé d'après d'autres renseignements); peut, ainsi que nous l'avons vu plus haut, nous servir, dans une certaine mesure, de guide pour l'établissement de notre pronostic.

Enfin, l'emploi de médicaments destinés à agir sur la coagulabilité (citrate de sodium — sérum animal — peptone — chlorure de calcium — opothérapie) nous ayant montré des modifications appréciables de la vitesse de la coagulation, la mesure de cette vitesse nous permet de

suivre leur action thérapeutique dans certaines maladies.

Cette étude a eu surtout pour but de montrer que l'on peut, avec fruit, à condition d'opérer toujours de la même façon, et malgré les nombreuses critiques dont elles ont été l'objet, employer les méthodes de Duke et de Hayem en médecine vétérinaire.

D'autres travaux pourront être faits sur les modifications de la vitesse de la coagulation au cours de chaque cas pathologique chez le chien et aussi chez les autres animaux domestiques, permettant ainsi d'améliorer la technique de la sémiologie du sang, encore rudimentaire en pathologie vétérinaire.

Vu : *Le Doyen,*

H. ROGER.

Vu : *Le Président,*

RATHERY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING. — Le temps de coagulation après les saignées en série chez le cheval. *Soc. de Biol.*, 1901.
- ARTHUS (M.). — *Eléments de physiol.*, 2^e éd., 1905.
- ARTHUS (M.). — *Eléments de chimie physiол.*, 4^e éd.
- AYNAUD (MARCEL). — *Soc. de Biol.*, 15 novembre 1913.
Biol. Méd., n° 6, juillet-août 1924.
- BLOCH (MARCEL). — La coagulabilité sanguine. Mesure clinique.
Thèse 1914.
- BORDET et DELANGE. — Recherches sur la coagulation du sang.
Ann. de l'Inst. Pasteur, septembre 1912.
- BORDET et DELANGE. — Recherches sur la coagulation du sang.
Ann. de l'Inst. Pasteur, octobre 1912.
- BORDET et DELANGE. — Recherches sur la coagulation du sang.
Ann. de l'Inst. Pasteur, mai 1913.
- BRODIE et RUSSEL. — *Journ. of Phys.*, may 1897.
- CANAT (M.). — *Thèse Paris*, 1925-1926.
- CARNOT (P.). — Les idées nouvelles sur la coagulation du sang.
Paris méd., 28 septembre 1912.
- CARNOT (P.). — *Rapport au XIII^e Congrès de Médecine*, octobre 1912.
- CONTEJEAN. — Les injections de peptone au point de vue de la coagulabilité. *Thèse*, 1897.
- DASTRE. — Recherche sur la coagulation. *Soc. de Biol.*, 1903.
- DELEZENNE. — Rôle du foie dans la coagulation. *Arch. de Phys.*, 1896.
- DOYON, MOREL, POLICARD. — Nature de l'antithrombine. *Soc. de Biol.*, janvier-mars 1911.
- DOYON. — Effet de l'ablation du foie sur la coagulabilité. *Jour. de Phys. et Path. gén.*, juillet 1905.

- DUKE. — A simple instrument for determining the coagulation — time of the blood. *Arch. of Int. Med.*, february 1912.
- FLANDIN (CH.) et TZANCK (A.). — Action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzènes. *C. R. Soc. de Biol.*, t. LXXXIV, 22 janvier 1921, p. 117.
- GLEY et PACHON. — Influence du foie sur l'action antioagulante de la peptone. *Soc. de Biol.*, 23 mai 1896.
- GLEY et PACHON. — Rôle du foie dans la coag. *Soc. de Biol.* 1895.
- GLEY et PACHON. — Rôle du foie dans la coag. *Arch. de Phys.*, 1896.
- HAYEM. — Du sang et de ses altérations anatomiques. *Paris*, 1889.
- HAYEM. — Des hémotoblastes et de la coagulation. *Rev. int. des sc.*, 1878.
- HAYEM. — Du rôle des hémotoblastes dans la coag. du sang. *Gaz. de méd. et chir.*, 1883.
- LAULANTIÉ. — De la coagulation du sang. *Eléments de Physiol.*, 1^{re} éd., 1902.
- LE SOURD et PAGNIEZ. — Recherches sur les rôles des plaquettes sanguines. *Jour. de Phys. et Path. gén.*, 11 janvier 1909.
- LE SOURD et PAGNIEZ. — La rétraction du caillot sanguin et les plaquettes. Etude expérimentale. 2^e mémoire. *Jour. de Phys. et Path. gén.*, 19 juillet 1913.
- LUMIÈRE (AUG.) et COUTURIER (H.). — Action anticoagulante des sels de zinc. *Acad. des Sciences*, 4 mai 1925.
- MILIAN. — Influence de la peau sur la coag. du sang. *Presse Méd.*, 1904.
- MOUSSU (R.). — Observations et recherches sur le purpura hémorragique essentiel du chien. *Recueil de Méd. vét.*, t. XCIX, n° 15, 15 août 1923.
- NOLF. — La coagulation du sang. *Traité du sang*, A. Gilbert et M. Weinberg, t. I, 1913.
- PARISOT, LUCIEN et RICHARD. — *La Thyroïde*.
- PETRONE. — *Il Morgagni*, 1897.
- ROSENTHAL (N.) et BAEHR (G.). — Raccourcissement paradoxal du temps de la coagulation sanguine après inj. intrav. de

- citrate de soude. *Arch. of internal medicine (Chicago)*,
t. XXXIII, n° 5, 15 mai 1924 — *Presse méd.*, 19 juillet 1924.
- RICARD et RAUX. — Sérum glycosé et coagulabilité sanguine.
Presse Méd., 23 mai 1925.
- ROGER. — *Presse Méd.*, novembre 1912.
- SABATTANI (L.). — Le calcium - ion dans la coagul. du sang. *Soc. de Biol.*, 14 mai 1902.
- SABATTANI (L.). — Mécanisme du rôle anticoagulant du citrate de soude. *Soc. de Biol.*, 14 mai 1902.
- SABRAZÈS. — *Gazette hebd. des Sc. de Bordeaux*, 1904.
- VIRORDT. — Die Gerinnungsrut des Blutes. *Arch. f. Heilk.*, 1878.
- WAELE (DE) et VAN DE VELDE (Jos.). — La sécrétion d'antithrombine par inj. de peptone et par excit. du nerf de Cyon chez le lapin inanitié. *Jour. de Phys. et Path. gén.*, t. XXIII, n° 3, juillet 1925.
- WEIL (P. E.). — Traitement des hémorragies génitales de la femme par le sérum sanguin. *Jour. de Méd. Int.*, 10 octobre 1913.
- WEIL (P. E.). — L'hémophilie, pathogénie et sérothérapie. *Presse Méd.*, octobre 1905.
- WRIGHT. — *British Med. Journ.*, 1894.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I. — HISTORIQUE	10
II. — LA COAGULATION DU SANG EN GÉNÉRAL. THÉORIES DIVERSES	13
III. — FACTEURS DE LA COAGULATION	17
IV. — CONDITIONS DE LA COAGULATION.....	21
° V. — VITESSE DE LA COAGULATION.....	22
VI. — DIVERSES MÉTHODES DE MESURE DE LA VITESSE DE LA COAGULATION DU SANG	23
VII. — CHOIX D'UNE MÉTHODE	28
VIII. — RÉSULTATS OBSERVÉS CHEZ LE CHIEN NORMAL.....	31
IX. — QUELQUES MODIFICATIONS PATHOLOGIQUES DE CES RÉSUL- TATS	33
X. — INFLUENCE DES AGENTS THÉRAPEUTIQUES SUR LA VITESSE DE LA COAGULATION	46
A) Leur mode d'action en général.....	46
B) Action particulière de certaines substances favo- risantes ou empêchantes.....	47
XI. — CONCLUSIONS	55
XII. — BIBLIOGRAPHIE	57

